

**【要約】**

**Thioredoxin interacting protein regulates CD4<sup>+</sup> T cell fate  
during the contraction phase  
via scavenging of reactive oxygen species**

(チオレドキシシン相互作用タンパク質はクローン収縮期での活性酸素種の除去  
を介して CD4<sup>+</sup> T 細胞運命を制御する)

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

(指導教官：中山俊憲教授)

小久保 幸太

CD4 陽性 T 細胞の成熟は獲得免疫が成立するための重要な過程である。抗原を認識した Naive CD4 陽性 T 細胞は増殖期を経て Effector T 細胞へと増殖・分化する。増殖した Effector T 細胞の大半は、その後の収縮期においてアポトーシスを起こして死滅するが、一部の細胞は生存して Memory T 細胞を形成する。この抗原特異的な Memory T 細胞の数は、同じ抗原が再度侵入した際の二次免疫応答の強度に大きく影響する。

CD4 陽性 T 細胞の増殖・分化には ATP 産生が必要となるが、ATP 産生の中心であるミトコンドリアにおける酸化的リン酸化には酸化ストレス (ROS) の発生が伴う。ROS は DNA 傷害やミトコンドリア膜の脱分極を介したシトクロム c の流出を誘導することで、Effector T 細胞にアポトーシスを引き起こさせる。一方で、ROS は T cell receptor シグナルの伝達に必要であり、増殖期における Effector T 細胞の増殖・分化に必須であることも知られている。このように ROS は増殖期の Effector T 細胞において二面的な役割を果たしているが、増殖期に続いて起こる収縮期の Memory T 細胞形成における役割は未だ不明である。

細胞内の ROS 量は、Glutathione やチオレドキシシンなどの還元酵素の働きによって恒常性が保たれている。これらの還元酵素は、自身を還元型から酸化型へと移行させることで ROS へと電子を受け渡し、ROS を還元・除去す

る。酸化型になった還元酵素は **Glutathione reductase** やチオレドキシソレダクターゼの働きによって再び還元型へと移行する。これらのタンパク質に加えて、チオレドキシソ系にはチオレドキシソに結合するタンパク質であるタンパク質 X (仮称) が存在する。タンパク質 X は還元型のチオレドキシソと結合し、その還元作用を抑制するが、一度 **ROS** が発生するとチオレドキシソを解放して、**ROS** の除去へと向かわせることが知られている。このタンパク質 X の機能については、最終的に **ROS** の増加に働くとの報告と、反対に減少に働くとの報告の両方が存在しており、議論の余地がある。

我々は、本研究においてチオレドキシソと結合するタンパク質であるタンパク質 X の **Memory T** 細胞形成に対する役割を解析した。そして、収縮期の初期過程において、タンパク質 X を高発現する細胞集団が出現することを発見した。また、興味深いことにタンパク質 X が、これまでに報告されていたチオレドキシソの作用とは関係なく、ビリベルジン還元酵素の発現変動と **NADPH** の産生量の調節を介して **ROS** 除去することで **Memory T** 細胞数を増加させている可能性があることを、タンパク質 X 欠損マウスの解析より明らかにした。さらには、マウス気道炎症モデルにおいて、タンパク質 X 発現量と相関して肺の **Memory Th2** 細胞数や肺胞洗浄液中のサイトカイン量が変動し、その結果、病態が制御されることが観察された。つまり、獲得免疫が成立する過

程では、タンパク質 X による ROS 除去を介した Memory T 細胞形成が重要な役割を果たしているのである。